



Facultad de Veterinaria  
**Universidad** Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos

DIETA CETOGÉNICA Y ENFERMEDAD OXPHOS

KETOGENIC DIET AND OXPHOS DISEASES

Autora

M<sup>a</sup> Cinta Fernández Caudevilla

Director

Eduardo Ruiz Pesini

Facultad de Veterinaria

2020-2021

---



## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
1. ENFERMEDADES DEL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN OXIDATIVA.....	3
1.1. El sistema de fosforilación oxidativa .....	3
1.2. Enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa .....	4
1.3 Epilepsia.....	5
2. DIETAS CETOGÉNICAS .....	6
2.1. Aplicaciones.....	10
2.2. Tipos de dietas cetogénicas.....	11
OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN .....	14
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	16
1. Adaptación a las diferentes edades .....	18
2. Estudios y ensayos realizados sobre la eficacia de la dieta cetogénica.....	19
2.1. Eficacia de la KD sobre las enfermedades .....	19
2.2. Comparación de la dieta cetogénica, la dieta Atkins modificada y fármacos antiepilépticos .....	20
2.3. Otros efectos en la vida de los pacientes .....	21
2.4. Píldoras y posible innovación .....	23
3. La tasa de seguimiento de la dieta cetogénica.....	23
4. Evaluación de datos recogidos .....	23
5. Peso en la actualidad.....	24
5.1. Posibles soluciones a problemas de adaptación .....	26
6. Temas pendientes de investigación sobre las dietas cetogénicas .....	26
CONCLUSIONES .....	29
CONCLUSIONS .....	29
VALORACIÓN PERSONAL .....	31
BIBLIOGRAFÍA .....	32
ANEXO I .....	37
RELACIÓN DE ABREVIATURAS: .....	37



## RESUMEN

Las dietas cetogénicas (KD), tanto la KD clásica como sus modificaciones, están caracterizadas por un alto consumo de grasas y bajo de carbohidratos, imitando los cambios metabólicos que se producen durante la inanición. Este tipo de dietas se han comenzado a utilizar para tratar enfermedades metabólicas derivadas de mutaciones mitocondriales, como es el caso de la epilepsia y otras enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa. Se ha visto que, en pacientes con epilepsia farmacoresistente, este tipo de dietas reduce las convulsiones hasta en más de un 50%. La clave de esta dieta reside en que la energía proviene de las grasas, no de los carbohidratos. Esto provoca cambios en cuanto al método de producción de energía que deriva en alteraciones en numerosas vías bioquímicas, restaurando de esta forma la homeostasis energética y metabólica del cerebro y obteniendo resultados muy prometedores como tratamiento de este tipo de enfermedades.

## ABSTRACT

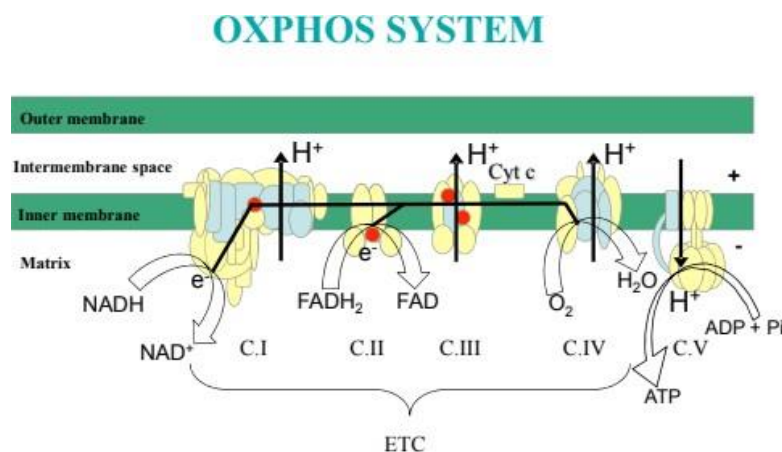
Ketogenic diets (KD), both the classic KD and its modifications, consist of a high fat and low carbohydrate intake, mimicking the metabolic changes that occur during starvation. This type of diet has begun to be used to treat metabolic diseases derived from mitochondrial mutations, such as epilepsy and other diseases of the oxidative phosphorylation system. In patients with drug-resistant epilepsy, this type of diet has been shown to reduce seizures by up to more than 50%. The reason why this diet works is because energy does not come from carbohydrates, but from fat. This fact causes changes in the method of energy production that leads to alterations in numerous biochemical pathways, thus restoring the energy and metabolic homeostasis of the brain and obtaining very promising results as a treatment for this type of disease.

## INTRODUCCIÓN

### 1. ENFERMEDADES DEL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

#### 1.1. El sistema de fosforilación oxidativa

Los nutrientes que ingerimos se descomponen en el sistema digestivo, se absorben, circulan a través de la sangre y entran en los diferentes tejidos. Allí, pasan a las células y continúan su degradación. Aquí, el proceso se llama oxidación y requiere la extracción de sus electrones, que primero reducen nucleótidos de adenina (como el dinucleótido de nicotinamida y adenina ( $\text{NAD}^+$ ) y el flavín adenín dinucleótido (FAD)), y después pasan a la cadena de transporte de electrones (ETC). El oxígeno que inhalamos a través de nuestros pulmones difunde a la sangre, los tejidos y las células. Allí, es utilizado por la ETC para recolectar los electrones de los nutrientes. Esto es importante ya que el flujo de electrones a través de la ETC se acompaña del bombeo de protones hacia el espacio intermembrana, generando así un gradiente electroquímico. La adenosín trifosfato (ATP) sintasa o complejo V (CV) utiliza este gradiente para sintetizar ATP, la moneda energética necesaria para vivir (Figura 1).



**Figura 1.** Funcionamiento del sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS). Abreviaturas: ADP: adenosín difosfato; ATP: adenosín trifosfato; CI: complejo I; CII: complejo II; CIII: complejo III; CIV: complejo IV; CV: complejo V; Cyt c: citocromo c;  $e^-$ : electrones; ETC: cadena de transporte de electrones; FAD: flavín adenín dinucleótido;  $\text{FADH}_2$ : dinucleótido de flavina y adenina;  $\text{H}^+$ : catión de hidrógeno;  $\text{NAD}^+$ : dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma oxidada;  $\text{NADH}$ : dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma reducida;  $\text{P}_i$ : unidad de fosfato [22].

Pero el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) es mucho más que una vía celular generadora de energía. El gradiente de protones producido por el flujo de electrones se utiliza para muchos propósitos diferentes, como el importe de sustratos y proteínas a la mitocondria, la regulación de la apoptosis o muerte celular programada, la generación de calor, el mantenimiento de los niveles de calcio citosólico y la producción de especies de oxígeno

reactivas (ROS). El ATP, ROS, calcio y el estado redox de la célula pueden comportarse como mensajeros y desencadenar diferentes respuestas celulares, conectando así la función OXPHOS con el resto de rutas bioquímicas celulares del citoplasma. También pueden afectar la expresión de genes cromosómicos, conectando así la función OXPHOS con el núcleo. El sistema OXPHOS también participa en la síntesis de *ново* de pirimidinas. Estos nucleótidos son necesarios no solo para la replicación y expresión del DNA, sino también para la síntesis de componentes de la membrana plasmática. Muchos procesos conectan el sistema OXPHOS con la remodelación de la membrana plasmática y el aumento de la expresión de proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (major histocompatibility complex-I, MHC-I). Debido a que estas proteínas median el autorreconocimiento y también presentan antígenos, existe una conexión entre el sistema OXPHOS y la inmunidad.

Las células maduras requieren la función OXPHOS para realizar muchas de sus actividades. Sin embargo, la diferenciación celular también se basa en esta vía. Por tanto, la inducción de la diferenciación va acompañada de un aumento en el número de copias de DNA mitocondrial (mtDNA), los niveles de polipéptidos codificados por el mtDNA, las tasas de consumo de oxígeno y el ATP intracelular. Estos hallazgos sugieren que la diferenciación conduce a una transición en la producción de energía, de la glucólisis a OXPHOS. Por lo tanto, la función adecuada de OXPHOS también es importante para la dinámica de los tejidos. La variación genética del mtDNA, que afecta a algunos de estos procesos celulares, puede alterar la homeostasis celular, la dinámica de los tejidos y el estado de salud de las personas.

El sistema OXPHOS es una ruta bioquímica clave en la célula. Se localiza en la membrana interna mitocondrial y está compuesto por el CV y la ETC. La ETC incluye los complejos respiratorios I a IV (CI-CIV), el citocromo c (Cyt c) y el lípido coenzima Q (Q) [22]. Aunque la mayor parte de las proteínas de la mitocondria están codificadas en los cromosomas nucleares, como las necesarias para la replicación del mtDNA, su expresión, el ensamblaje de los complejos respiratorios, etc, el mtDNA humano codifica 13 polipéptidos componentes de los complejos del sistema OXPHOS y los ácidos ribonucleicos (RNA) necesarios para su expresión, 2 RNA ribosómico (rRNA) (12S y 16S rRNA) y 22 RNA de transferencia (tRNA). Este genoma tiene propiedades particulares, entre las que encontramos un elevado número de copias por célula, un código genético diferente al del DNA nuclear y una herencia materna exclusiva [30].

## **1.2. Enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa**

Los trastornos del sistema OXPHOS son un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos que surgen de defectos genéticos en el sistema OXPHOS. Estos son trastornos

pleiotrópicos con fenotipos y genotipos muy diferentes que afectan colectivamente a al menos 1 de cada 5000 nacidos vivos [30]. Así mismo, estos trastornos mitocondriales pueden afectar a cualquier tejido u órgano, pero los más afectados son los que tienen mayores demandas energéticas, como el sistema nervioso central [28]. Por tanto, esta disfunción del sistema OXPHOS puede provocar enfermedades neuronales, musculares, cardíacas y demás, ya que este sistema se encuentra en todas las células del cuerpo. Así mismo, puede afectar con diferente gravedad.

### **1.3 Epilepsia**

La epilepsia es común entre las enfermedades mitocondriales. Se trata de un trastorno neurológico crónico y debilitante que está presente en más del 20 % de los casos de adultos y del 40 al 60 % de las cohortes pediátricas [30]. Presenta una prevalencia mundial del 0,5 al 1 % y una incidencia de por vida del 1 al 3 %. Se estima que el 30 % de los pacientes epilépticos continúan experimentando convulsiones a lo largo de la vida, a pesar de una terapia farmacológica o cirugía adecuada [39].

El estado epiléptico está asociado con defectos del mtDNA y su mantenimiento, y trastornos de la traducción y dinámica mitocondrial, y puede ser una característica de más de la mitad de los defectos genéticos nucleares causantes de las enfermedades mitocondriales. Los mecanismos subyacentes al estado epiléptico mitocondrial no se comprenden completamente y pueden incluir insuficiencia bioenergética, estrés oxidativo, disfunción inmunológica y deterioro de la dinámica mitocondrial. Se trata de una condición resultante de un fallo de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o del inicio de mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas. Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo, incluida la muerte neuronal, la lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales, según el tipo y la duración de las convulsiones [30]. El proceso fisiopatológico asociado con estas convulsiones "metabólicas" se inicia por deficiencia de la cadena respiratoria mitocondrial interneuronal, alterando el equilibrio de excitación e inhibición en las redes neuronales y promoviendo la hiperexcitabilidad neuronal. La gran regulación a la baja de las subunidades de CI y CIV dentro de las interneuronas GABAérgicas hace que las interneuronas sean especialmente vulnerables a la propagación de la hiperexcitabilidad neuronal. Este proceso agudo conduce a un rápido daño neuronal que ha sido demostrado por hallazgos histopatológicos de microvacuolización, pérdida de células neuronales, eosinofilia, astrogliosis y pérdida secundaria de mielina en pacientes [17].

Por otro lado, la epilepsia es una característica fenotípica importante en varios grupos clave de enfermedad mitocondrial al inicio en la infancia, como son, el síndrome de Alpers-Huttenlocher, las deficiencias del complejo piruvato deshidrogenasa y el síndrome de Leigh [17].

Muchas mutaciones en genes nucleares o mitocondriales que alteran el sistema OXPHOS o en otros genes no relacionados con el sistema de fosforilación oxidativa, causan epilepsia. El pronóstico de los trastornos convulsivos refractarios en la enfermedad mitocondrial es muy malo y con frecuencia está asociado con un proceso neurodegenerativo. El papel preciso de la actividad convulsiva en la aceleración de la neurodegeneración no está claro, pero la actividad eléctrica anormal asociada depende en gran medida de la energía y se produce en una red celular que ya está comprometida energéticamente [17, 30].

Actualmente no existen tratamientos terapéuticos efectivos específicos para la epilepsia mitocondrial, ya que en el campo de los nuevos medicamentos anticonvulsivos (ASM) de alta disponibilidad, el desafío de la epilepsia refractaria aún no se ha resuelto. A pesar de las extensas investigaciones que se han realizado durante décadas, el mecanismo de acción preciso sigue sin conocerse en gran medida. Aun así, generalmente, las convulsiones epilépticas pueden y de hecho suelen ser tratadas con fármacos antiepilépticos y agentes anestésicos (como son las benzodiazepinas, barbitúricos, propofol o valproato sódico), magnesio, esteroides en dosis altas, inmunoglobulinas, estimulación del nervio vago, procedimientos quirúrgicos y dieta cetogénica [17, 30, 44]. Estos medicamentos buscan controlar las convulsiones de los pacientes intentando ofrecerles un mejor nivel de calidad de vida.

## **2. DIETAS CETOGÉNICAS**

La dieta cetogénica (KD) es un tratamiento que se ha utilizado para tratar la epilepsia médicamente intratable durante 100 años. Es una dieta rica en grasas, baja en carbohidratos y con un aumento relativo de proteínas que tiene por intención promover el metabolismo de las grasas, imitando los cambios metabólicos que ocurren durante la inanición [24, 44].

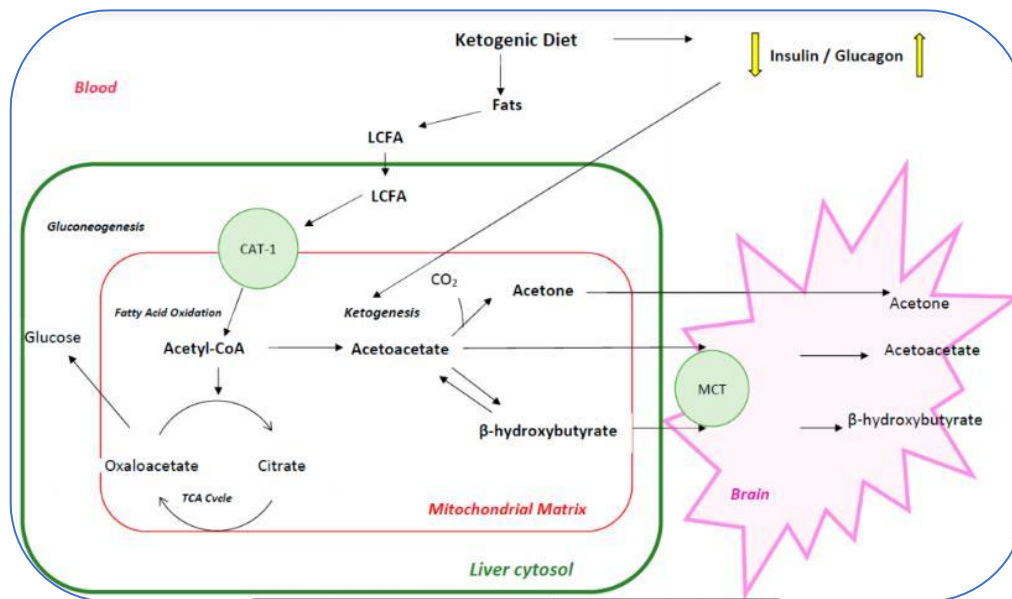
La KD y sus metabolitos (cuerpos cetónicos) inducen una multiplicidad de cambios moleculares y celulares que juntos ayudan a normalizar la excitabilidad neuronal y proporcionan una neuro-protección de amplio espectro [7].

El principio de una KD, como se ha dicho anteriormente, es una ingesta limitada de carbohidratos (menos de 60 g por día), de alimentos con baja respuesta glucémica. Al comienzo de la aplicación de la KD, la concentración de glucosa en sangre cae y se estabiliza, evitando así

la liberación de insulina posprandial, lo que hace que el cuerpo entre en un estado catabólico. Conforme se agotan las reservas de glucógeno, el cuerpo se ve obligado a producir glucosa endógena, especialmente en el hígado (gluconeogénesis) utilizando los aminoácidos alanina y glutamina, y el ácido láctico y glicerol. Cuando la relación insulina/glucagón disminuye aún más durante la ingesta de KD, y la gluconeogénesis no puede mantenerse al día con las demandas metabólicas, los ácidos grasos libres (FFA) se movilizan de los tejidos grasos y las fuentes dietéticas para reemplazar la glucosa como fuente primaria de energía. Como la glucosa no está fácilmente disponible, el cerebro puede utilizar los cuerpos cetónicos generados por la oxidación de los FFA en el hígado como fuente principal alternativa para la producción de energía aeróbica.

Los niveles de insulina continuamente bajos conducen a una mayor captación de FFA en las mitocondrias de las células hepáticas (a través de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT-1)). Una vez que ingresan a las mitocondrias, los ácidos grasos se descomponen en acetil-Coenzima A (acetil-CoA) a través de la  $\beta$ -oxidación. Durante la KD clásica, el hígado oxida los FFA a altas tasas, lo que da como resultado una sobreproducción de acetil-CoA. El exceso de acetil-CoA se deriva a la producción de cuerpos cetónicos (KB) a través de la cetogénesis. Un nivel bajo de insulina desencadena la conversión enzimática de dos moléculas de acetil-CoA en acetoacetato (ACA) que pueden degradarse espontáneamente a acetona o convertirse metabólicamente en  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB). Los KB se acumulan en la sangre durante la exposición prolongada a la KD y pueden llegar al cerebro a través del transportador de monocarboxilato 1 (MCT-1). Los KB están interrelacionados: BHB y ACA se pueden convertir entre sí, mientras que ACA se puede convertir en acetona. Las cetonas adicionales se eliminan a través de la micción o, en el caso de la acetona, a través de la respiración. Una vez que ACA y BHB llegan al cerebro, los KB se convierten metabólicamente en acetil-CoA que ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). Luego, las coenzimas reducidas NADH y FADH<sub>2</sub> permiten la síntesis de ATP a través de la fosforilación oxidativa por la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial interna. Hay que destacar que los KB producen más ATP en comparación con la glucosa, lo que permite el mantenimiento eficiente de la producción de combustible incluso durante la restricción calórica. El aumento continuo de los niveles plasmáticos de KB y lípidos junto con un nivel bajo y estable de glucosa sérica y gases en sangre normales crean el llamado estado de "cetosis nutricional" provocado por los KD [44]. Esta serie de procesos se pueden ver representados en la Figura 2 que se muestra a continuación.





**Figura 2.** Representación del metabolismo del citosol hepático que conduce a la formación de cuerpos cetónicos que penetran en el cerebro (descripción detallada en el texto). Abreviaturas: CAT: carnitina-acilcarnitina translocasa; LCFA: ácidos grasos de cadena larga; MCT: transportador de ácido monocarboxílico; TCA: ácido tricarbóxico [44].

Entre los metabolitos regulados por la KD, la adenosina tiene tanto una relevancia directa para la supresión de las convulsiones por la activación del receptor de adenosina (A1R) como una influencia indirecta sobre la epilepsia y la epileptogénesis a través de la regulación de la metilación del DNA [25].

La característica clave de esta dieta exitosa es el hecho de que la energía se deriva principalmente de las grasas, pero no de los carbohidratos. En consecuencia, se produce un cambio fundamental en cuanto al método de producción de energía que provoca alteraciones en numerosas vías bioquímicas, restaurando así la homeostasis energética y metabólica del cerebro. Aun así, siguen existiendo barreras durante el uso de esta terapia especial e individualizada en muchos entornos clínicos de todo el mundo [44].

A pesar de una extensa investigación, todavía se desconoce cómo y por qué una dieta alta en grasas es beneficiosa para un trastorno neuronal como la epilepsia; sin embargo, una posible explicación es que los KB son una importante fuente de combustible para el desarrollo del cerebro en el útero y en la infancia. Debido a las elevadas necesidades energéticas para el desarrollo temprano del cerebro, se prefiere la forma más eficaz y sencilla de utilizar la energía. Se requieren demandas de energía muy altas en el desarrollo y reparación de tejidos, como en la epilepsia, por lo que la reimplementación del metabolismo cerebral basado en KB puede

establecer un entorno que permita a las redes cerebrales vulnerables reparar el daño estructural o funcional de manera más eficiente [44].

Clásicamente, la KD se ha utilizado en el campo de los trastornos metabólicos para el tratamiento del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1-DS), sin embargo, hay evidencia emergente del papel potencial de la KD en otros errores innatos del metabolismo [7]. La mejora mediada por KD de la función mitocondrial, la bioenergética celular, así como la actividad antiinflamatoria y epigenética de KD, son áreas de gran interés de investigación relevantes para una serie de trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas que incluyen lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer de cerebro, trastorno del espectro autista, dolor crónico, migraña y esclerosis múltiple [7, 39].

Así mismo, otros regímenes dietéticos, como la restricción calórica y una dieta sin gluten, también pueden ejercer efectos beneficiosos sobre la neuroprotección y, por tanto, sobre la epilepsia refractaria [39].

No se debe olvidar que la dieta cetogénica tiene efectos adversos. Dado el cambio en el metabolismo energético por la grasa, la KD está contraindicado en trastornos de oxidación y transporte de ácidos grasos, porfirias, insuficiencia hepática/renal/pancreática e hiperinsulinismo, acidurias orgánicas y ciertos errores innatos del metabolismo que se diagnostican típicamente en la infancia. Otras contraindicaciones incluyen deficiencia de piruvato carboxilasa y otros defectos de gluconeogénesis, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, defectos de cetogénesis, intervalo QT prolongado u otras enfermedades cardíacas. Además, existen contraindicaciones relativas que limitan su uso generalizado, como mala adherencia, retraso del crecimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico grave, incapacidad para mantener una nutrición adecuada y un foco quirúrgico identificado por imagen o electroencefalograma [7, 15, 28].

En un principio, cuando se empezaron a aplicar las KD desde el comienzo ambulatorio, fueron consideradas inseguras y arriesgadas para los pacientes. Sin embargo, se ha descubierto que el inicio de la dieta como paciente ambulatorio mejora la aceptabilidad, el mantenimiento y el cumplimiento de la dieta. También puede ayudar a los pacientes a evitar los costes y las molestias del inicio hospitalario. Por otro lado, el inicio de la dieta como paciente hospitalizado puede ser necesario para bebés y pacientes médicamente frágiles, así como para pacientes que necesitan educación nutricional intensiva [38].

Un gran problema y el desafío que se debe afrontar con esta dieta sigue siendo el cumplimiento de una KD oral en adultos. En varios estudios, el cumplimiento osciló entre el 38 % y el 62,9 % [8, 13, 23]. Las tasas de cumplimiento son más altas con dieta Atkins modificada (MAD) en comparación con las dietas cetogénicas clásicas (KD) debido a la naturaleza menos estricta de la dieta.

Los efectos secundarios más comunes de la KD en adultos son los efectos gastrointestinales (estreñimiento/diarreas, náuseas, vómitos), la pérdida de peso (efecto positivo en muchos adultos, pero relativamente contraindicado en pacientes con anorexia), las alteraciones en los perfiles lipídicos y la irregularidad menstrual. También puede estar asociada con deficiencias en ciertas vitaminas, oligoelementos como zinc y selenio y carnitina [9].

Otras consideraciones en la salud a tener en cuenta a largo plazo para la implantación de esta dieta son: la salud ósea (el uso crónico de KD en niños se ha asociado con una disminución de la masa ósea y un aumento del riesgo de fracturas), perfiles lipídicos y salud cardiovascular (la alteración transitoria en el perfil de lípidos junto con una disminución en el índice de masa corporal; y el colesterol sérico y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentan transitoriamente), embarazos (estudios en animales informaron sobre el crecimiento alterado de órganos embrionarios, neuroanatomía alterada y volumen cerebral reducido), efectos en el Trastorno Espectro Autista (ASD) (posible disminución significativa en la concentración sérica de ASD), obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, y cognición [9].

### **2.1. Aplicaciones**

Las nuevas funciones epigenéticas de la terapia KD podrían tener un valor terapéutico significativo en hasta un 35 % de las personas con epilepsia refractarias al tratamiento y sin terapias disponibles que prevengan la epilepsia o su progresión [25]. Existe una fuerte evidencia de que la KD ofrece protección contra las convulsiones en la epilepsia difícil de tratar y posee una actividad antiepiléptica de larga duración, mejorando el resultado de la enfermedad a largo plazo [44].

Respecto a las convulsiones que son resistentes a los medicamentos anticonvulsivos convencionales pueden en muchos casos ser controladas por la terapia KD, y se ha demostrado que muchos pacientes con epilepsia se vuelven libres de convulsiones incluso después de suspender la dieta. La razón del éxito de las terapias de metabolismo se basa en el sinergismo de al menos una docena de mecanismos diferentes a través de los cuales las KD proporcionan actividades beneficiosas [25]. La dieta cetogénica y sus variantes tienen un papel establecido en

el contraste de la epileptogénesis a través de la producción de una serie de eventos en cascada inducidos por la cetosis fisiológica [39].

Además de aliviar la carga convulsiva en pacientes con epilepsia, también puede modificar el desarrollo de la epilepsia con sus secuelas de farmacorresistencia y el desarrollo de comorbilidades asociadas a la epilepsia. Estos aspectos hacen que la KD sea una poderosa terapia complementaria a los enfoques farmacológicos y quirúrgicos existentes para aliviar las convulsiones [25].

Este novedoso interés en la KD ha conseguido que se realicen avances y mejoras en la formulación y administración de la dieta, entre las que se encuentra una mejor comprensión de las posibles interacciones positivas y negativas con los fármacos antiepilépticos convencionales, mejorando las tasas de cumplimiento y supresión de convulsiones. Sin embargo, la dieta requiere un importante seguimiento, ya que se ha visto que las desviaciones aparentemente menores del régimen cetogénico pueden anular sus efectos beneficiosos [25].

Los estudios actuales para comprender los mecanismos bioquímicos de la KD son un paso esencial en el perfeccionamiento continuo de las terapias anticonvulsivas y antiepilépticas. Los mecanismos neuroprotectores y epigenéticos de la KD son variados y la eficacia de la dieta puede depender de sus influencias combinadas [25].

## **2.2. Tipos de dietas cetogénicas**

La KD clásica se compone de una proporción estricta de 4:1 (o 3:1) en peso de grasa a carbohidratos más proteínas, y necesita un control médico y nutricional especializado para una implementación exitosa [7].

El manejo de una opción de tratamiento que antes era difícil de cumplir y que se percibía como inflexible, ahora no permite aplicarse con un enfoque único para todos. El nuevo objetivo y el verdadero desafío reside en un plan individualizado para cada paciente y su familia [1].

Actualmente existen cinco versiones de la dieta cetogénica clásica original (KD) que ofrecen flexibilidad al paciente en función de sus necesidades. Estas variantes son: la dieta cetogénica modificada (mKD), la dieta Atkins modificada (MAD), la dieta de aceite de triglicéridos de cadena media (MCT), el tratamiento de bajo índice glucémico (LGIT), y ayuno intermitente (IF). Los pacientes y las familias informan que, además del alivio de la carga de las convulsiones, tienen una mayor conciencia y mejor cognición para todos estos tipos de dietas [1, 7]. Las cinco versiones de dieta cetogénica se caracterizan por lo siguiente:

- La dieta cetogénica modificada (mKD): es un híbrido entre la dieta cetogénica clásica y la dieta Atkins modificada. En esta dieta, los carbohidratos proporcionan alrededor del 5 % del suministro de energía (aproximadamente 20-30 g) y la grasa proporciona alrededor del 75 % [19, 32].
- La dieta Atkins modificada (MAD): no tiene una limitación calórica o restricciones de proteínas y favorece la ingesta de grasas, aunque sí limita la ingesta de carbohidratos (15-20 g / día), esto equivale a una proporción de 1 a 2:1 de grasa a proteína y carbohidratos combinados [9].
- La dieta de triglicéridos de cadena media (MCT): se basa en suplementos de aceite de MCT (que contienen ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico y ácido láurico), que se cree que mejora la cetosis. Estos suplementos de aceite de triglicéridos de cadena media aportan el 40-60 % del consumo de energía. Esto permite una mayor ingesta de carbohidratos y proteínas mientras se mantiene un estado metabólico en el que el cuerpo continúa produciendo cetonas (45 % de grasa, 20 % de proteína y 35 % de carbohidratos) [9].
- El tratamiento de bajo índice glucémico (LGIT): permite una mayor ingesta de carbohidratos (40-60 g / día, especialmente los de bajo índice glucémico) para mantener niveles de glucosa en sangre más estables. Los índices glucémicos deben ser inferiores a 50 (lo que contribuyen al 10 % de la ingesta calórica total) y con aproximadamente el 60 % de la energía dietética derivada de las grasas y el 30 % de las proteínas. Este tratamiento es utilizado con menos frecuencia en adultos [9].
- Restricción de calorías o dieta de ayuno intermitente (IF): se basa en la reducción de la ingesta calórica total para promover efectos beneficiosos para la salud, como niveles de glucosa disminuidos, inflamación reducida y mejor control de las convulsiones en algunos pacientes [7, 9].

A excepción de la KD clásica, sus versiones modificadas, incluida la dieta Atkins modificada y el tratamiento de índice glucémico bajo, han ganado terreno para aumentar la palatabilidad y la adherencia [44].

La versión modificada de la KD clásica ofrece una opción con una proporción más baja de gramos de grasa a gramos sin grasa (carbohidratos y proteínas) para obtener un menor riesgo de efectos secundarios y una forma de reducir gradualmente el uso a largo plazo de la dieta y un mayor cumplimiento [15]. Para aquellos con GLUT1-DS y Deficiencia de Piruvato Deshidrogenasa (PDHD) que permanecerán en KD hasta la edad adulta, puede resultarles más fácil cumplir con la versión modificada, como es la MAD [43].

Las versiones MAD y LGIT de la dieta se usan típicamente para niños mayores y adultos para aumentar la flexibilidad mientras se mantiene una KD. El conteo básico de carbohidratos es esencial, pero la prueba de una cetosis fuerte es innecesaria con estas opciones de dieta [1]. Ciertos estudios dieron como resultados una tasa de cumplimiento aproximadamente del 45 %, con tasas de cumplimiento más altas para MAD (56 %) en comparación con la KD (38 %) [42].

El ayuno intermitente es la nueva apuesta que se investigará en la comunidad cetogénica. Esta versión de la dieta fomenta la retención de alimentos durante períodos de tiempo para obtener una cetosis rápida. Los datos preclínicos apoyan la hipótesis de que este régimen es neuroprotector. Cuando se combina con una KD, el ayuno intermitente puede aumentar los niveles de cetosis, así como reducir el tiempo que le toma a alguien comenzar a usar grasa para obtener energía. Debido a que impulsa una cetosis más rápida, este régimen puede conducir a un potencial más rápido de efectos secundarios de KD [1].

Se ha encontrado que después de 3 meses de dieta, ni la cetosis ni el control de las convulsiones mejoran al comenzar con un ayuno al inicio. El ayuno proporcionará un camino más rápido hacia la cetosis, lo que puede ser deseable dada la situación médica durante la iniciación hospitalaria. Sin embargo, algunos pacientes que comienzan con un ayuno pueden experimentar hipoglucemia y acidosis que conducen a una fase de inicio complicada [1]. Para maximizar las posibilidades de éxito con el cumplimiento, pero sin arriesgar la ineficacia debido a efectos secundarios, ya no se recomiendan las restricciones de calorías y líquidos [15]. Se fomentan los objetivos de mantenimiento de líquidos, especialmente para evitar efectos secundarios peligrosos, como cálculos renales, y ofrecer una hidratación adecuada debido a los riesgos relacionados con el efecto diurético de KD [38]. Los objetivos de calorías y líquidos basados en la edad y el peso deben promoverse para un crecimiento y una salud adecuados [1].

Hoy en día todavía no existen estudios que evalúen si las características específicas de los pacientes se asociaron con un cumplimiento deficiente. Sin embargo, sí que hay evidencias de que la suplementación temprana con una fórmula cetogénica puede mejorar el cumplimiento [23]. No sorprende que experimentar una mejora en las convulsiones aumente significativamente la probabilidad de cumplimiento y continuar con el KD [8, 9].

Cabe destacar que cada vez es más común el uso de la dieta más cerca del momento del diagnóstico en comparación con las prácticas anteriores de probar múltiples medicamentos antes de comenzar con KD [1]. Una de las razones por las que esto ha ido incrementándose, es que aquellos que ofrecen KD ya no consideran la edad como una barrera para el inicio de la dieta [15].

## OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

Aunque éste es un trabajo bibliográfico, lo que se pretende es, a través de la revisión de la literatura, ayudar a mejorar y sintetizar los conocimientos acerca del tema, así como ver si se pueden mejorar o hacer propuestas sobre dietas cetogénicas más fáciles de seguir según los resultados satisfactorios de estudios realizados en pacientes.

Como se ha visto, las enfermedades relacionadas con el sistema de fosforilación oxidativa dan lugar a graves problemas que afectan en el día a día de muchas personas en todo el mundo. Viendo que diferentes estudios apoyan la idea de que una dieta cetogénica pueda ayudar a la calidad de vida de estos pacientes, ya que reduce el porcentaje de convulsiones sufridas entre otras, he decidido centrarme en la revisión bibliográfica de diferentes estudios para ofrecer una idea más clara acerca de las dietas cetogénicas, su acción sobre el sistema de fosforilación oxidativa y su posible aplicación como tratamiento de estas enfermedades.

Por tanto, los objetivos para este trabajo fin de grado consistirán en lo siguiente.

En primer lugar, se va a estudiar las distintas variantes de dietas cetogénicas, ya que como se ha explicado anteriormente, se han desarrollado diferentes variantes con el fin de aumentar tanto la tolerabilidad como la adherencia en los pacientes y por tanto, aumentar del mismo modo su eficacia como tratamiento de las enfermedades. Estas además buscan adaptarse de una mejor manera a los diferentes tipos de enfermedades así como a los diferentes rangos de edad.

Así mismo, se estudiará su influencia en diferentes enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa, porque dependiendo de la enfermedad se adecúa más al tratamiento una dieta u otra.

Y, por último, se estudiarán las ventajas e inconvenientes de cada dieta a la hora de facilitar que los pacientes las cumplan. Se buscarán siempre métodos novedosos y que tengan cierta evidencia científica (al haber realizado ensayos que lo corroboren) para tener ciertos datos de eficacia en los que basarse al elegir los métodos.

## METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo, se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de las dietas cetogénicas como estrategia de tratamiento en las enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa u otras patologías estrechamente relacionadas con ellas y se valoraron también diferentes aspectos de cada una de las diferentes dietas como su accesibilidad, su palatabilidad, u otras cuestiones que pueden hacer que la gestión de la dieta sea flexible y más fácil de cumplir.

La búsqueda de los artículos con relación a dietas cetogénicas se realizó en diferentes bases de datos como PubMed. Aquí se introdujo “ketogenic diet” en el buscador con el resultado de 3523 artículos sobre el tema. Se acotó el rango de búsqueda a los 10 últimos años quedando como resultado 2569 artículos, de los cuales se seleccionaron los más relevantes y más citados.

Otro tipo de búsquedas que se realizaron en esta misma plataforma fueron conceptos como “oxidative phosphorylation system” o “oxidative phosphorylation system & Central Nervous System”, seleccionando artículos publicados en los últimos 5 años y que traten de estudios en humanos. Aquí nos aparecieron un total de 107 artículos, los cuales se seleccionaron según la información que aportasen y la relevancia.

Por otro lado, realizando la búsqueda en otra plataforma de artículos científicos como es ScienceDirect, con la búsqueda de “ketogenic diet” se encontraron 8402 artículos los cuales se acotaron a los últimos 10 años convirtiéndose en 4828 artículos. Como continuaron siendo muchos, se volvió a acotar la búsqueda con “artículos de investigación” y se seleccionaron algunos campos como son los de “Medicina y odontología”, “Bioquímica, Genética y Biología Molecular”, “Ciencias Agrícolas y Biológicas” y “Ciencias Veterinarias y Medicina Veterinaria”. Con esto obtenemos un resultado de 1571 artículos, los cuales además se ordenaron y acotaron según su relevancia e interés.

Para la parte final de resultados y discusión del trabajo, se realizó la búsqueda de “Meta analysis of ketogenic diets & Oxfhos diseases” en la base de datos de PubMed con un resultado de 5 artículos entre los últimos 5 años. También se buscó en esta misma base “Meta analysis of ketogenic diets & epilepsy” con 14 resultados en los últimos 10 años. Esta búsqueda se comparó con la misma en ScienceDirect la cual dio un resultado de 246 artículos publicados en los últimos 5 años.

Una vez realizadas este tipo de búsquedas, se seleccionaron los artículos más relevantes y que tuvieran relación con el tema tratado en este trabajo.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A lo largo de los años, los estudios observacionales, los ensayos controlados aleatorios y el metaanálisis han demostrado que las diferentes KD reducen la frecuencia de las convulsiones de manera significativa en niños y adolescentes con epilepsia farmacorresistente (DRE). Se ha producido una transición gradual de una relación KD más restrictiva (la KD clásica igual a 4:1) a una menos restrictiva (la de MCT o MAD igual a aproximadamente 1:1) sin reducción de eficacia [39]. Aunque hubo alguna evidencia de una mayor eficacia antiepiléptica para una KD de 4:1 sobre proporciones más bajas, la KD de 4:1 se asoció con más efectos adversos en la mayoría de los estudios [21].

En todos los estudios se han recogido datos de participantes que abandonan los estudios en los que se aplica esta dieta (KD). Esto era debido generalmente a los efectos adversos. Otras razones del abandono fueron la falta de eficacia, el incumplimiento y la no aceptación de la dieta.

Según la evidencia científica recogida hasta el momento, la eficacia de la KD para el manejo de la epilepsia intratable parece ser mayor en la población pediátrica (en mayor porcentaje los menores de 2 años) que en la población adulta. Sin embargo, los estudios en adultos proporcionan resultados dudosos, ya que son pocos y todos se realizan con muestras pequeñas, por tanto, requieren una mayor investigación [39, 44].

En general, la tasa de respuesta (definida como  $\geq 50$  % de reducción de las convulsiones) osciló entre el 17 % y el 60 % según un estudio de 2020 [9]. Otro estudio [44] apoya estas conclusiones exponiendo que los investigadores clínicos actuales han informado que  $\sim 50$  % de los pacientes con epilepsia médicamente intratable experimentan una reducción  $\geq 50$  % en las convulsiones mientras reciben KD, y entre el 10 y el 20 % de estos pacientes, generalmente niños, pueden mantener la ausencia de convulsiones incluso después de dejar de tomar medicamentos anticonvulsivos y restricciones dietéticas.

El cumplimiento de una KD oral en adultos sigue siendo un desafío. En varios estudios, el cumplimiento de los adultos con KD osciló entre el 38 % y el 62,9 % [8, 13, 23]. Las tasas de cumplimiento son más altas con MAD en comparación con KD debido a la naturaleza menos estricta de la dieta. En un metaanálisis de 2015 [43] la tasa de cumplimiento fue de aproximadamente el 45 %, con tasas de cumplimiento más altas para la MAD (56 %) en comparación con la KD (38 %). Se sabe que la suplementación temprana con una fórmula cetogénica puede mejorar el cumplimiento [23] y que cuando los pacientes experimentan mejoras en las convulsiones aumenta la probabilidad de cumplimiento y continuar con la KD [8].

También hay que tener en cuenta que la KD, como se ha recalcado en la introducción, puede estar asociada con deficiencias en ciertas vitaminas, oligoelementos como zinc y selenio y carnitina. Por lo tanto, se recomienda a los adultos que toman KD que tomen multivitamínicos, incluidos suplementos de vitamina D, minerales y calcio [9].

En cuanto a los efectos adversos a corto plazo de la KD ocurren comúnmente durante las primeras semanas de terapia dietética y la mayoría parece muy predecible y potencialmente prevenible. Es por ello que cada vez las dietas se inician de forma más diferente a la tradicional (caracterizada por un inicio rápido). Se realiza un proceso de asesoramiento previo a la dieta, en el que se instruye a los pacientes/cuidadores y al médico de cabecera del paciente sobre cómo evitar los efectos adversos anticipados y cómo manejarlos una vez que ocurren, podría aumentar significativamente la adherencia a las KD.

Por otro lado, los efectos secundarios a largo plazo de la KD se controlan de forma rutinaria durante el seguimiento clínico programado. En cada etapa de la KD, es necesario evaluar la relación riesgo/beneficio con respecto a un paciente que permanece en la KD. La suplementación de vitaminas, minerales y oligoelementos, si se adapta a las necesidades del paciente y se toma con regularidad, puede evitar muchos de estos efectos secundarios [44].

Además de esto, se han detectado otros efectos secundarios como nefrolitiasis en aproximadamente el 6 % de los niños con KD [6]. La formación de cálculos renales (con mayor frecuencia cálculos de ácido úrico u oxalato de calcio) puede atribuirse también a los efectos metabólicos de la KD, en particular acidemia úrica, hipocitruuria, hipercalcitruuria y aciduria. Los niños con una relación calcio/creatinina elevada antes de iniciar la dieta junto con los que se mantienen en KD durante más de 2 años, son los que más riesgo tienen de desarrollar cálculos renales. El uso combinado de inhibidores de la anhidrasa carbónica y la dieta cetogénica no aumenta el riesgo de cálculos renales, pero si se encuentran cálculos renales, se recomienda la interrupción del inhibidor de la anhidrasa carbónica [6, 12]. La restricción de líquidos también agrava el riesgo durante la dieta. Como solución, la formación de cálculos renales podría prevenirse aumentando la ingesta de líquidos, prescribiendo citratos orales para los pacientes con antecedentes personales o familiares concomitantes de nefrolitiasis, interrumpiendo las ASM que aumentan el riesgo de formación de cálculos [44]. Aunque exista la posibilidad de sufrir este efecto, actualmente la interrupción de la KD debido a nefrolitiasis es rara [14].

La ingestión de alimentos sólidos frente a la fórmula líquida y el cociente KD restrictivo parecen jugar un papel clave en la reducción de la adherencia terapéutica. Así lo demuestra una revisión de la organización Cochrane reciente, basada en los resultados de ensayos clínicos

aleatorizados o cuasialeatorios que comparan la eficacia de diferentes variantes de KD. La KD clásica tiene una eficacia ligeramente superior a la MAD, pero también es menos tolerada debido al alto número de efectos adversos [20]. La MAD es una dieta más apetecible y flexible que se asocia a una relación KD más liberal y menos efectos adversos que la KD clásica y, por lo tanto, puede ser la primera elección dietética, especialmente en niños con DRE. Las MCT y LGIT también son dietas menos restrictivas y más apetecibles, sin embargo, se necesitan más investigaciones para conocer su seguridad y tolerabilidad [39].

### **1. Adaptación a las diferentes edades**

Existen muchas variantes de KD, que se diferencian entre sí por la composición de macronutrientes, la proporción de grasas a carbohidratos más proteínas, palatabilidad y manejo de la dieta. Todo ello hace que una dieta sea más o menos adecuada en las distintas etapas de la vida. Hay evidencia de que un protocolo de inicio rígido y estricto con restricción de carbohidratos y aumento de la ingesta de grasas se asocia con una eficacia ligeramente mayor, pero en el diseño de una dieta deben tenerse en cuenta otros factores como la condición del paciente, la gravedad y el tipo de epilepsia, además del entorno familiar [39].

En cuanto a esto, la infancia y la edad neonatal representan una población objetivo tan “frágil” como prometedora para el uso de KD. En un estudio observacional retrospectivo de 10 años en el que participaron 115 lactantes tratados con KD (70 %) o MAD (30 %), los autores encontraron una alta tasa de resultados sin convulsiones a largo plazo (37 % de los pacientes a los 12 meses) que puede predecirse basándose en la ausencia de convulsiones a los tres meses (50 % de los pacientes) independientemente de la etiología (anomalías genéticas, estructurales del cerebro y patologías metabólicas).

Las mayores cantidades de enzimas que metabolizan las cetonas y la producción de transportadores de ácido monocarboxílico, que conducen a más cuerpos cetónicos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica, son responsables de la mayor eficacia de dicho tratamiento dietético en los bebés. En el primer año de vida, las cetonas participan activamente en la formación de mielina. Además, la disponibilidad de varias fórmulas cetogénicas se ha traducido en un aumento del cumplimiento del tratamiento dietético, contribuyendo a una amplia propagación de la KD entre lactantes y recién nacidos en los últimos años. En esta población de edad, el tipo clásico de KD parece ser más adecuado y eficiente. Además, para bebés y niños alimentados por vía enteral, la KD debe administrarse como fórmula líquida, ya que es más eficiente y fácil de administrar [39].

Sin embargo, en el caso de adultos y adolescentes, se deberían preferir variantes de KD menos restrictivas y más adecuadas, como MAD y LGIT, que muestran una eficacia comparable en niños mayores.

## **2. Estudios y ensayos realizados sobre la eficacia de la dieta cetogénica**

Ensayos de control aleatorios (RCTs) observacionales y metaanálisis sobre la eficacia de la KD contra las convulsiones intratables en pediatría obtuvieron resultados muy prometedores. Este es el caso de un estudio observacional retrospectivo a largo plazo [5] que incluyó a niños con epilepsia refractaria. De los 38 pacientes (55 %) que permanecieron con KD tras un año, el 70 % tuvo > 75 % de reducción de la frecuencia de las crisis (SFR) y el 25 % tuvo entre un 50-75 % SFR, con mejores resultados/mayor eficacia observados para las epilepsias generalizadas [39].

Como en la población pediátrica se observaron resultados más concluyentes y evidencia de los beneficios, en los últimos años, el interés como opción de tratamiento valiosa para la epilepsia refractaria se ha extendido de la pediatría a los adultos.

Un metaanálisis de 2018 [18], incluyó 16 estudios prospectivos abiertos para un total de 338 pacientes de 16 a 86 años con DRE tratados con KD y sus variantes. El análisis proporcionó datos con un 13 % de los sujetos que no sufrieron convulsiones y un 53 % mostró una SFR > 50 %, por lo que se concluye que consiguió una buena evidencia de eficacia. Además, se encontró que el tratamiento dietético era bien tolerado y tenía efectos secundarios aceptables [39]. Aun así, se requieren mayores estudios de la eficacia de esta dieta en adultos centrándose en diferentes tipos de convulsiones, en qué tipo de dieta o proporción es más eficaz en el tratamiento de la epilepsia.

### **2.1. Eficacia de la KD sobre las enfermedades**

Un estudio de 2017 [28], que recoge datos sobre estudios realizados en diferentes pacientes con epilepsia y otras enfermedades similares del sistema de fosforilación oxidativa, también corrobora que existen claras evidencias de los beneficios de la KD y sus variantes en el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y neurodegenerativos. En los ensayos recogidos, más de la mitad de los pacientes registraban una mejora de más del 50 % en las convulsiones sufridas, llegando incluso en algunos casos a una reducción de las convulsiones superior al 90 % encontrado en el estudio retrospectivo [10] y en otro RCT durante 5 años [26]. En este último informaron en un estudio prospectivo aleatorizado de la eficacia clínica de la KD frente al grupo de control a los 3 meses. En general, se observó una reducción del 75 % en la frecuencia de las convulsiones. Veintiocho niños (38 %) en el grupo de dieta tuvieron más del 50

% de reducción de las convulsiones en comparación con cuatro (6 %) controles ( $p < 0,0001$ ), y cinco niños (7 %) en el grupo de dieta tuvieron más del 90 % de convulsiones reducción en comparación con ningún control ( $p = 0,0582$ ) [44].

Esto sugiere un posible mecanismo central común que mejora el metabolismo celular y permite que las células resistan los desafíos metabólicos que conducen a la apoptosis. La identificación de una correlación entre la restricción calórica con la cetosis y la protección contra el estrés oxidativo podría revelar nuevas vías terapéuticas en los trastornos neurológicos relacionados con la edad, como el Alzheimer. Además, defiende que una mayor comprensión de cómo esta dieta ejerce sus efectos permitiría que su uso se hiciera más amplio y tal vez el desarrollo de un régimen de dieta más apetecible y menos estricto [28].

Además, hay que recalcar que otros estudios, como uno publicado en 2020 [44], han recopilado información acerca de otros trastornos y afecciones epilépticas específicas en los que la KD se ha empleado con éxito con reducciones de  $> 70$  %, pudiendo llegar hasta el 99 % en ciertos casos y, por lo tanto, su uso puede considerarse al principio del curso del tratamiento. Estas afecciones incluyen el síndrome de Dravet (SD), la epilepsia mioclónica-astática, los espasmos infantiles (IS) y el síndrome de epilepsia relacionado con infecciones febriles (FIRES) [39, 44]. En cambio, en otras ocasiones, como es el caso de los niños con epilepsia debida a una lesión focal, hay pruebas de que pueden tener un peor pronóstico con la KD que con la respectiva cirugía de escisión.

## **2.2. Comparación de la dieta cetogénica, la dieta Atkins modificada y fármacos antiepilépticos**

En 2008, un ensayo [13] evaluó la eficacia y seguridad de la MAD y notificaron una reducción del 50 % de las convulsiones en el 50 % de los pacientes y más del 90 % en el 28 % de los pacientes.

En 2016, otro RCT [35] incluyó a 81 niños de 2 a 14 años con epilepsia refractaria y convulsiones diarias que no habían respondido a al menos dos AEDs; estos fueron asignados al azar para recibir el MAD simplificado o ninguna intervención dietética durante un período de 3 meses. La proporción de pacientes con SFR  $> 50$  % fue significativamente mayor en el grupo de dieta en comparación con el grupo de control (56,1 % frente a 7,5 %).

En 2017, se llevaron a cabo otros dos RCTs adicionales sobre la eficacia de la KD frente a la epilepsia intratable en niños [42]: un gran porcentaje de pacientes con KD informó una reducción en la gravedad de su peor convulsión en comparación con el grupo control.

Un metaanálisis reciente revisó toda la evidencia con respecto a la eficacia y tolerabilidad de KD y MAD procedentes de RCTs en población pediátrica con epilepsia intratable. Los autores identificaron cinco RCTs para un total de 472 pacientes reclutados. Este metaanálisis [37] confirmó la eficacia de la KD. Sin embargo, otro metaanálisis reciente [31] que comparó la eficacia a corto y largo plazo de la KD y la MAD clásicas en niños y adolescentes con epilepsia, no reveló diferencias sustanciales entre los dos regímenes dietéticos.

Otro estudio de 2020 [39] recoge diferentes RCTs que se explicarán a continuación. Los dos primeros RCTs de los que trata se llevaron a cabo en 2013 [4, 34]. El primero involucró a 40 pacientes pediátricos de 12 a 36 meses con epilepsia refractaria sintomática, que fueron divididos al azar para recibir KD, MAD o continuar con fármacos antiepilépticos (AED). A los 6 meses de seguimiento, se informó una SFR > 50 % para todos los pacientes con KD, lo que demuestra la superioridad de la fórmula líquida cetogénica sobre la MAD o los medicamentos anticonvulsivos. El segundo incluyó a 102 participantes de 2 a 14 años con DRE y convulsiones diarias que no habían respondido a tres AED. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir MAD o continuar con AED durante un período de 3 meses, informando una SFR > 90 % en el 30 % de los pacientes del grupo de dieta frente al 7,7 % del grupo de control y SFR > 50 % en el 52 % de los pacientes del grupo de dieta frente al 11,5 % del grupo de control ( $p < 0,001$ ).

Por último, un estudio de 2020 [44] también recoge una reciente búsqueda en la base de datos Cochrane donde se analizaron los resultados de ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios de KD para individuos con epilepsia farmacorresistente. En total, los 11 estudios reclutaron 778 pacientes; 712 niños y 66 adultos. Las tasas informadas de ausencia de convulsiones alcanzaron un 55 % en el grupo clásico de KD después de 3 meses y una reducción de las convulsiones > 50 % podría ocurrir hasta en el 85 % de los niños. La evaluación de la ausencia de convulsiones después del tratamiento con MAD mostró un 25 % de ausencia de convulsiones y una tasa de reducción de hasta un 60 % después de 3 meses. Aunque hubo alguna evidencia de una mayor eficacia antiepiléptica para la KD clásica sobre otras con proporciones más bajas, la KD clásica se asoció sistemáticamente con más efectos adversos [20].

### **2.3. Otros efectos en la vida de los pacientes**

Solo un estudio evaluó el efecto de las intervenciones dietéticas sobre la calidad de vida y no encontró diferencias entre los años de vida ajustados por calidad (QALYs) al comparar la KD con la atención habitual [11]. Este estudio es también el único estudio que informa sobre el funcionamiento cognitivo o conductual, lo que sugiere que el grupo KD sea más activo, más productivo y menos ansioso. En cambio, habría que realizar otros estudios similares sobre la

calidad de vida y el funcionamiento cognitivo y conductual para poder sacar conclusiones ajustadas y reales [21].

En cambio, sí que se ha visto en otros estudios como es el caso de uno de 2021 [36], que trataba sobre los efectos psiquiátricos de la terapia de dieta cetogénica en adultos con epilepsia crónica, que la duración más prolongada de la dieta se asoció significativamente con menos ansiedad y síntomas depresivos, según las puntuaciones de las medidas psiquiátricas, en los participantes del estudio retrospectivo. La menor frecuencia de las convulsiones también se asoció significativamente con menos síntomas de ansiedad en la cohorte retrospectiva. Este estudio se llevó a cabo con 100 participantes de entre 19 y 75 años. Sesenta participantes completaron una sola encuesta retrospectiva. De 40 participantes sin dieta previa que completaron una encuesta prospectiva de referencia, 19 completaron una encuesta de seguimiento mientras estaban en MAD y 21 participantes se perdieron durante el seguimiento. Los participantes del estudio no experimentaron cambios significativos en la ansiedad o síntomas depresivos en la dieta. Hubo una correlación significativa entre el nivel más alto de cetonas y la tasa de respuesta (reducción  $\geq 50$  % de las convulsiones) en la cohorte prospectiva, aunque no se observó una correlación entre el nivel de cetonas y el cambio en los síntomas psiquiátricos [36].

Sin embargo, otro estudio de 2020 nombrado anteriormente [44] recoge datos sobre las propiedades neuroprotectoras y modificadoras de la enfermedad de las KD, con los cuales defiende que debe enfatizarse que su eficacia no solo se limita al control de las convulsiones sino también a los efectos de la KD sobre el desarrollo neuroconductual, las funciones cognitivas y la calidad del sueño. Para ello se basa en diversos estudios que defienden que las mejoras neuroconductuales comprenden adaptabilidad, movimientos motores gruesos, movimientos motores finos, lenguaje e interacciones sociales. Respecto a los beneficios cognitivos, se habla de que comprenden el estado de alerta, la atención y la cognición global. Estos estudios defienden que hay indicios de que estas mejoras se deben tanto a la reducción de las convulsiones como al efecto directo de la KD sobre la cognición. Además, explica que la KD reduce el sueño y mejora la calidad del sueño aumentando el sueño REM (movimiento rápido de los ojos). Todos estos factores contribuyen a la mejora de la calidad de vida, la cual se ve sobre todo incrementada junto con la reducción del número de medicamentos anticonvulsivos (ASM).

## **2.4. Píldoras y posible innovación**

El ajuste de la dosis de ASM puede ser un problema al aplicar KD. En un estudio prospectivo, se encontró que la MAD reduce la concentración plasmática de ASM (clobazam, carbamazepina, valproato, lacosamida, lamotrigina y topiramato) en una media de -10%. Además, se correlacionó negativamente con la cetosis urinaria [16]. Sin embargo, otros autores no observaron interacción farmacocinética al iniciar la dieta.

Por otro lado, un ensayo de 2017 [28] desvela que el interés de la investigación también se centra en la posibilidad de reemplazar la dieta estricta con sus desafiantes reglas de cumplimiento con suplementos, como una “píldora cetogénica”. Los ésteres cetónicos administrados por vía oral fueron anticonvulsivos eficaces en modelos de ratón de Angelmans y en modelos de pentilentetrazol de convulsiones [3, 40]. Además, en otro estudio de 2015 [33] se observó que la inhibición de la lactato deshidrogenasa (LDH) era eficaz para suprimir las convulsiones. Se observó que la inhibición de esta vía metabólica imita los efectos de la KD, lo que brinda más esperanzas de que algún día se pueda idear una píldora que pueda proporcionar los beneficios de la KD sin las estrictas reglas de adherencia [33]. En el futuro, los nuevos fármacos antiepilépticos pueden contener propiedades antioxidantes que se dirigen a la neurodegeneración e imitan los efectos de la KD [41].

## **3. La tasa de seguimiento de la dieta cetogénica**

Las tasas de seguimiento de la KD al año y a los 2 años fueron de aproximadamente el 50 % y 33 %, respectivamente, mientras que alrededor del 10 % de los niños todavía seguían la dieta a los 3 o 4 años. La principal razón para la interrupción de la dieta fue la falta de eficacia. Solo el 11 % de los pacientes abandonaron porque la dieta era demasiado restrictiva. Más de la mitad de los sujetos interrumpieron el tratamiento dietético por cualquiera de estas dos razones. Los efectos secundarios fueron responsables de la interrupción de la KD en menos del 10 % de los casos y la aparición de efectos adversos fue aún más rara en estudios prospectivos de mayor duración [2]. En la literatura actual, la tasa de mortalidad asociada con el uso de KD sigue siendo desconocida, ya que esta información se basa en informes de casos o series de casos [39].

## **4. Evaluación de datos recogidos**

Se debe tener en cuenta que, por lo general, se encontró una heterogeneidad clínica y metodológica en los estudios disponibles, además de estudios solo a corto plazo de los efectos de la KD y datos limitados disponibles para la posible realización de futuros metaanálisis. Esto hace que no sea posible un correcto análisis de datos y por tanto no se puedan trasladar los



datos obtenidos de los diferentes estudios a la comunidad médica y mejorar la certeza de la evidencia disponible con la consiguiente aplicación de un mejor y apropiado tratamiento.

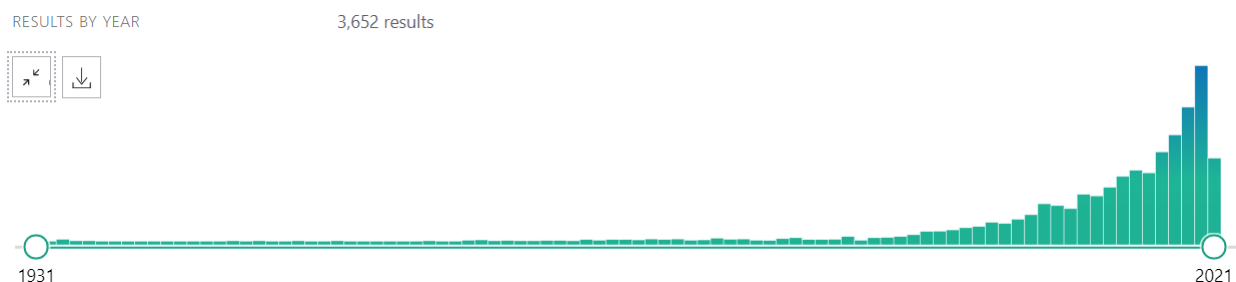
La evidencia colectiva presentada sugiere un efecto de la KD para la epilepsia en los niños. Sin embargo, el número limitado de estudios en adultos y niños, los tamaños de muestra pequeños y el seguimiento generalmente a corto plazo dieron como resultado evidencia de certeza baja a muy baja para la mayoría de los resultados.

Todos los estudios que compararon todas las variaciones de KD informaron efectos adversos, desde trastornos gastrointestinales a corto plazo hasta trastornos más prolongados y complicaciones de término. Los efectos adversos asociados con la MAD pueden parecer inicialmente más baja que la KD clásica, pero se requieren más estudios.

Las tasas de deserción siguieron siendo un problema en todos los KD y en todos los estudios, las razones de esto fueron la falta de eficacia observada y la intolerancia dietética [21].

## 5. Peso en la actualidad

A pesar de que se requiere más investigación en la eficacia de la KD y que a menudo es más fácilmente accesible la medicación que esta (sobre todo en países pobres), en Reino Unido se puede ver una clara muestra de que cada vez las KD y sus variantes son más utilizadas como tratamiento de diferentes enfermedades habiendo aumentado en un 700 % en los últimos 17 años [44]. El aumento de la importancia de esta dieta lo podemos ver también en la evolución de los estudios publicados a lo largo de los años. Estos están representados en la siguiente Figura 3, donde se muestra un claro aumento en los últimos 20 años aproximadamente.



**Figura 3:** Representación de los resultados de la búsqueda de artículos sobre “ketogenic diet” en la base de datos PubMed en los últimos 100 años.

Además, para garantizar un posible éxito del tratamiento con el uso de KD, es necesaria la motivación de los pacientes o cuidadores, un equipo cetogénico hábil, experimentado y bien organizado y un sistema de seguro y cuidado de la salud que lo apoye completamente. Sin

embargo, la gestión de estos elementos es muy exigente y requiere mucho tiempo, lo que a menudo conduce a la interrupción o al fracaso del tratamiento.

Sin duda el elemento más importante del éxito del tratamiento es la adherencia al mismo por parte del paciente. La terapia KD (se recomienda llamarla terapia metabólica porque la palabra “dieta” puede parecer trivial para algunos pacientes) es un tipo de tratamiento muy centrado en el paciente y este tiene derecho a determinar si la eficacia de la dieta es óptima o no. En segundo lugar, algunos pacientes se quejan de la restricción de la dieta; sin embargo, es más probable que los pacientes menos exitosos consideren restrictiva la dieta. También existen razones culinarias, étnicas y sociales; en algunos países (como China o Corea) el rechazo a la comida es alto porque la dieta tradicional asiática es baja en grasas y muy a base de almidón, algunos adolescentes quieren salir con sus compañeros y puede sentirse aislado.

Un paciente que sigue la dieta debe comprender que incluso pequeñas cantidades de “trampas” pueden estropear el efecto general de la dieta. Por ello, es esencial una participación y un esfuerzo muy activo de los padres o cuidadores. En ocasiones, esta falta de continuidad se debe a la falta de conocimiento, la falta de un objetivo común, la falta de acceso a alimentos adecuados, la falta de apoyo de la familia y razones económicas (costos demasiado altos de la dieta y las visitas debido a la falta de reembolso y procedimientos adecuados en algunos países). Los países de recursos bajos o medios tienden a lograr resultados mucho peores después de la implementación de la dieta.

El sistema de salud también juega un papel muy importante ya que la falta de apoyo de las autoridades hospitalarias, el reembolso y el personal capacitado son los principales obstáculos que superar. En algunos países, los médicos están equipados para aplicar una KD; sin embargo, el sistema de seguro médico no lo reconoce como un método terapéutico importante para justificar el reembolso. En general, cuanto más pobre es el país, es más probable que surjan problemas [44].

A pesar de las pautas existentes, las reuniones académicas dedicadas a la KD y las publicaciones científicas de alta calidad disponibles, muchos médicos todavía creen que la KD debe utilizarse como último recurso. Es importante cambiar esto realizando más estudios y ensayos acerca del tema para que cada vez más especialistas y pacientes lo adopten como una buena opción de tratamiento.

### **5.1. Posibles soluciones a problemas de adaptación**

Los profesionales cetogénicos otorgan intencionalmente más valor a la evaluación de las medidas de calidad de vida de las familias y crean nuevas formas de apoyar su viaje dietético.

Esto ha provocado que el uso de alimentos, comidas y productos cetogénicos prefabricados estén en alza. Los pacientes y las familias buscan formas más fáciles de cumplir con la dieta dentro de un estilo de vida moderno y acelerado. Estos productos parecen ser seguros y mejoran el cumplimiento y la tolerabilidad mientras mantienen la cetosis, aunque no son esenciales [15]. El desarrollo de más alimentos prefabricados, ya sean bajos en carbohidratos o en una proporción cetogénica específica, permitirán una mayor flexibilidad en la preparación de las comidas. Los alimentos médicos, como una variedad cada vez mayor de fórmulas cetogénicas, son extremadamente útiles para quienes se alimentan por sonda o biberón y, a menudo, los profesionales cetogénicos los utilizan para facilitar la iniciación de pacientes jóvenes o médicamente complejos, o pueden usarse como un suplemento nutricional para el paciente en marcha. Los purés personalizados y las mezclas de alimentos para la alimentación enteral, en comparación con las fórmulas comerciales prefabricadas, brindan a los pacientes la flexibilidad de comer alimentos integrales reales. Esta elección puede estar determinada por la preferencia familiar o forzada debido a alergias alimentarias que deben evitarse sin dejar de cumplir con el KD [29]. Los suplementos con la intención de aumentar rápidamente la cetosis, como las cetonas exógenas y los ésteres de cetonas, se están investigando activamente para determinar su seguridad y eficacia [15].

Otras ideas más innovadoras que se podrían desarrollar y ayudarían mucho a las familias que sigan este tipo de dietas son las aplicaciones móviles y las calculadoras de sitios web, que interesan cada vez más tanto a los profesionales cetogénicos como a las familias. Existen ya programas como KetoDietCalculator y Electronic Ketogenic Manager (EKM) que facilitan el cálculo de las proporciones de las dietas, las recetas, la preparación de las comidas, la suplementación de nutrientes y el manejo del hogar [15]. Este tipo de programas se pueden usar para todas las versiones de KD, lo que brinda a los profesionales cetogénicos y a quienes siguen la dieta la máxima flexibilidad. Como se ha visto que este tipo de herramientas han sido bien acogidas, se debería seguir innovando en este sector con el fin de facilitar a los pacientes el seguimiento y la adherencia.

## **6. Temas pendientes de investigación sobre las dietas cetogénicas**

A pesar de los numerosos estudios que exploran los mecanismos, la eficacia y los efectos secundarios de la KD, faltan estudios de clase I y II. En su mayoría, hay estudios de clase III y IV

disponibles y se requieren más estudios. Los estudios de clase I comprueban si el tratamiento es seguro, los de clase II analizan si el tratamiento funciona, los de clase III verifican aspectos de seguridad y eficacia del tratamiento, y los de clase IV examinan los efectos a largo plazo una vez el tratamiento ha sido aplicado a pacientes.

Por eso aún no hay acuerdo sobre los tipos de convulsiones y los síndromes que probablemente respondan a la dieta. No se han definido los posibles predictores del éxito del tratamiento antes o al principio de la terapia dietética. El uso prolongado de la dieta y la duración de su eficacia no están documentados. No existe un acuerdo final sobre el papel del ayuno introductorio. No se ha establecido el papel real de varios tipos de grasas para crear un plan de dieta [44].

Para resolver los problemas actuales y tener mayor conocimiento del funcionamiento y eficacia de este tipo de dietas, se deben plantear diferentes puntos a tener en cuenta en las futuras investigaciones y ensayos clínicos [21].

Los puntos a tratar serán los siguientes: estudios que aborden problemas de la calidad de vida y cambios cognitivos, utilizando una escala validada; realizar más estudios que utilicen modelos económicos (QALY); coherencia en los resultados entre los RCTs a través de un conjunto de resultados centrales; por ejemplo, evaluar la frecuencia de las convulsiones teniendo en cuenta su reducción (reducción mayor del 50 % de las convulsiones) y su ausencia (reducción del 100 % de las convulsiones); evaluar la tolerabilidad y los efectos adversos de las intervenciones en estudios a largo plazo que siguen a los participantes durante más de 12 meses o varios años; estudios de los mecanismos de acción que podrían ayudar a determinar qué tipos específicos de convulsiones o síndromes responden mejor a las dietas; abordar otras dietas, particularmente aquellas que son menos restrictivas (como la MAD); investigar el uso y los posibles efectos adversos de las KD en adultos y lactantes con epilepsia; y realizar RCTs a gran escala.

Además, no hay acuerdo sobre el papel de los cambios electroencefalográficos (EEG) (con o sin mejoría clínica) en la evaluación del éxito o fracaso del tratamiento.

Aunque los efectos secundarios no son muy graves cuando la dieta se lleva a cabo con cuidado, es necesario superar algunos problemas, como el retraso en el crecimiento y la altura (por ejemplo, evitando las consecuencias de un nivel bajo de insulina con respecto a su influencia en el crecimiento) [44].



Por último, un mecanismo novedoso muy intrigante de KD parece estar relacionado con las alteraciones del microbioma después de su aplicación [27]. Un conocimiento profundo del mecanismo de la relación del eje intestino-cerebro con respecto al microbioma ayudaría a modificar este mecanismo mejorando los efectos de KD.

Estos problemas, así como muchos otros no planteados todavía, necesitan una mayor investigación para mejorar el campo de la terapia metabólica para la epilepsia.

## CONCLUSIONES

Dentro de las KD y sus modificaciones, se ha podido observar en los resultados de diferentes estudios llevados a cabo que, las dietas que mejores resultados dan son las modificadas, ya que resultan más fáciles de seguir a los pacientes debido a que son menos restrictivas y les provoca un menor número de efectos secundarios. Además, los resultados en cuanto a reducción en el número de convulsiones son igual o más prometedores que los de la dieta KD clásica ya que todo lo anterior hace que la tolerabilidad y la adherencia aumente, y con ello su eficacia como tratamiento de las enfermedades.

Bien es cierto que en el caso de los bebés y lactantes se ha visto que tiene una mayor eficacia un tratamiento más restrictivo como es la KD clásica, pero para adultos y adolescentes se proponen dietas menos restrictivas como es el caso de la MAD o LGIT para una mayor eficacia. Aun así, se deberían realizar más estudios para concretar su eficacia sobre todo en adultos, donde se han encontrado menor número de resultados fiables.

Por otro lado, respecto a otros tipos de enfermedades del sistema OXPHOS, se han realizado ensayos con resultados muy prometedores en cuanto a reducción de convulsiones en pacientes a los que se ha aplicado la KD, pero se deben realizar más ensayos con variaciones de dietas para comprobar su eficacia.

Por último, como se ha visto, hay diferentes productos (alimentos prefabricados) y herramientas (programas de cálculo de proporciones de la dieta) en alza que se han desarrollado estos últimos años con el fin de facilitar la aplicación y seguimiento de la dieta que han dado resultados satisfactorios en la población.

## CONCLUSIONS

Within the KD and its modifications, it has been observed in the results of different studies carried out that the diets that give the best results are the modified ones, since they are easier for patients to follow because they are less restrictive and it causes fewer side effects. In addition, the results in terms of reduction in the number of seizures are equal or more promising than those of the classic KD diet, since all of the above increases tolerability and adherence, and thus its efficacy as a treatment for diseases.

It is true that in the case of babies and infants, a more restrictive treatment such as classic KD has been seen to be more effective, but less restrictive diets are proposed for adults and adolescents, such as MAD or LGIT for greater efficiency. Even so, more studies should be



carried out to specify its efficacy, especially in adults, for whom fewer reliable results have been found.

On the other hand, with respect to other types of diseases of the OXPHOS system, trials have been carried out with very promising results in terms of reducing seizures in patients to whom KD has been applied, but more trials should be carried out with diet variations to check its effectiveness.

Finally, as has been seen, there are different products (pre-made meals) and tools (programs for calculating diet proportions) that have been developed in recent years in order to facilitate the implementation and monitoring of the diet that have given satisfactory results in the population.



## VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este Trabajo Final de Grado me ha servido para ampliar mi conocimiento en la búsqueda de información del ámbito científico, así como aprender a seleccionar información relevante a la hora de realizar un trabajo de peso en investigación.

A mi parecer, ha completado la formación que se nos ha dado durante estos años en búsqueda y conocimiento científico combinándolo además con una mayor independencia a la hora de realizar el trabajo, tal y como será en la futura vida laboral.

Además, en mi caso, he podido ampliar mi red de conocimiento al ver la posibilidad de aplicar el campo de los alimentos a un aspecto que en principio podía parecer que se quedaba en el campo médico. Esto ha hecho que abriera la mente a más posibilidades de aplicaciones.

Por otro lado, gracias a este trabajo con mayor peso y tiempo de realización, he aprendido a organizarme mejor a la hora de trabajar, lo que hay que añadir a aprender a contrastar información para lo cual me ha servido basarme en los conocimientos previamente adquiridos.

Por último, este tipo de trabajos te permiten y animan a aportar tus ideas y/o resultados de estudios a la ciencia, de forma que contribuyas a la posible mejora o ampliación del conocimiento de ciertos temas a futuros investigadores.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Blackford, R. (2020). "Not your parents' ketogenic diet – Flexibility in 2020". *Epilepsy research*, 162, 106307, pp. 1-3. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106307
- [2] Cai, Q.Y.; Zhou, Z.J.; Luo, R.; Gan, J.; Li, S.P.; Mu, D.Z.; Wan, C.M. (2017) "Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: A systematic review of published prospective studies". *World J. Pediatr.*, 13 (6), pp. 528–536. DOI: 10.1007/s12519-017-0053-2
- [3] Ciarlone, S.L.; Grieco, J.C.; D'Agostino, D.P.; Weeber, E.J. (2016). "Ketone ester supplementation attenuates seizure activity, and improves behavior and hippocampal synaptic plasticity in an Angelman syndrome mouse model". *Neurobiol Dis.*, 96, pp. 38–46. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.08.002
- [4] El-Rashidy, O.F.; Nassar, M.F.; Abdel-Hamid, I.A.; Shatla, R.H.; Abdel-Hamid, M.H.; Gabr, S.S.; Mohamed, S.G.; El-Sayed, W.S.; Shaaban, S.Y. (2013). "Modified Atkins diet vs. classic ketogenic formula in intractable epilepsy". *Acta Neurol. Scand*, 128 (6), pp. 402–408. DOI: 10.1111/ane.12137
- [5] Freitas, A.; Paz, J.A.; Casella, E.B.; Marques-Dias, M.J. (2007) "Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy: A 10 year experience in children". *Arq. Neuro Psiquiatr*, 65, pp. 381–384. DOI: 10.1590/s0004-282x2007000300003
- [6] Furth, S.L.; Casey, J.C.; Pyzik, P.L.; Neu, A.M.; Docimo, S.G.; Vining, E.P.; Freeman, J.M.; Fivush, B.A. (2000). "Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet". *Pediatric Nephrology*, 15, pp. 125–128. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004670000443>
- [7] Gavrilovici, C. y Rho, J.M. (2020). "Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms". *Journal of inherited metabolic disease*, 44(1), pp. 42-53 DOI: 10.1002/jimd.1228
- [8] Green, S.F., Nguyen, P., Kaalund-Hansen, K., Rajakulendran, S., Murphy E. (2020). "Effectiveness, retention, and safety of modified ketogenic diet in adults with epilepsy at a tertiary-care centre in the UK". *Journal of Neurology*, 267, pp. 1171–1178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09658-6>
- [9] Husari, K.S. y Cervenka, M.C. (2020). "The ketogenic diet all grown up—Ketogenic diet therapies for adults". *Epilepsy research*, 162, 106319, pp. 1-8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106319

- [10] Kang, H.C.; Lee, Y.M.; Kim, H.D.; Lee, J.S.; Slama, A. (2007). "Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects". *Epilepsia*, 48, pp. 82–88. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00906.x
- [11] Kinderen, R.J., Lambrechts, D.A., Wijnen, B.F., Postulart, D., Aldenkamp, A.P., Majoie, M.H., et al. (2016). "An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim análisis". *Epilepsia*, 57 (1), pp. 41-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13254>
- [12] Kossoff, E.H.; Pyzik, P.L.; Furth, S.L.; Hladky, H.D.; Freeman, J.M.; Vining, E.P. (2002). "Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet". *Epilepsia*, 43, pp. 1168–1171. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.11302.x>
- [13] Kossoff, E.H.; Dorward, J.L. (2008). "The modified Atkins diet". *Epilepsia*, 49 (8), pp. 37–41. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x
- [14] Kossoff, E.H., Henry, B.J., Cervenka, M.C. (2013). "Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy". *Epilepsy Behavior*, 26, pp. 162–164. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.11.007
- [15] Kossoff, E.H., Zupec-Kania, B.A., Auvin, S., et al., (2018). "Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group". *Epilepsia Open*, 3 (2), pp. 175–192. DOI: <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>
- [16] Kverneland, M.; Taubøll, E.; Molteberg, E.; Veierod, M.B.; Selmer, K.K.; Nakken, K.O.; Iversen, P.O. (2019). "Pharmacokinetic interaction between modified Atkins diet and antiepileptic drugs in adults with drug-resistant epilepsy". *Epilepsia*, 60 (11), 2235–2244. DOI: 10.1111/epi.16364
- [17] Lim, A. y Thomas, R.H. (2020). "The mitochondrial epilepsies". *European journal of paediatric neurology*, 24, pp. 47-52 DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.12.021
- [18] Liu, H.; Yang, Y.; Wang, Y.; Tang, H.; Zhang, F.; Zhang, Y.; Zhao, Y. (2018) "Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies". *Epilepsia Open*, 3, pp. 9–17. DOI: 10.1002/epi4.12098
- [19] Martin-McGill, K.J., Jenkinson, M.D., Smith, C.T., Marson, A.G. (2017). "The modified ketogenic diet for adults with refractory epilepsy: An evaluation of a set up service". *Seizure*, 52, pp. 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.08.013>

- [20] Martin-McGill, K.J.; Jackson, C.F.; Bresnahan, R.; Levy, R.G.; Cooper, P.N. (2018). "Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy". *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11 (11). DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub4
- [21] Martin-McGill, K.J., Bresnahan, R., Levy, R.G., Cooper, P.N. (2020). "Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy (Review)". *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub5
- [22] Martinez-Romero, I., Emperador, S., Llobet, L., Montoya, J. y Ruiz-Pesini, E. (2011). "Mitogenomics: Recognizing the Significance of Mitochondrial Genomic Variation for Personalized Medicine". *Current pharmacogenomics and personalized medicine*, 9(2), pp. 84-93 DOI: 10.2174/187569211795508457
- [23] McDonald, T.J.W., Cervenka, M.C. (2018) a. "The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders". *Brain Sci*, 8(8), 148. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci8080148>
- [24] McDonald, T.J.W., Cervenka, M.C. (2018) b. "Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders". *Neurotherapeutics*, 15, pp. 1018–1031. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0666-8>
- [25] Murugan, M. y Boison, D. (2020). "Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis". *Epilepsy research*, 167, 106444 pp. 1-8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106444
- [26] Neal, E.G.; Chaffe, H.; Schwatz, R.H.; Lawson, M.S.; Edwards, N.; Fitzsimmons, G.; Whitney, A.; Cross, J.H. (2008). "The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial". *Lancet Neurol*, 7, pp. 500–506. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9
- [27] Olson, C.A.; Vuong, H.E.; Yano, J.M.; Liang, Q.Y.; Nusbaum, D.J.; Hsiao, E.Y. (2018). "The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet". *Cell*, 173 (7), pp. 1728–1741. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.027
- [28] Paleologou, E., Ismayilova, N. y Kinali, M. (2017). "Use of the Ketogenic Diet to Treat Intractable Epilepsy in Mitochondrial Disorders". *Journal of clinical medicine*, 6(6), pp. 56. DOI: 10.3390/jcm6060056
- [29] Pentiuk, S., O'Flaherty, T., Santoro, K., Willging, P., Kaul, A., (2011). "Pureed by gastrostomy tube diet improves gagging and retching in children with fundoplication". *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 35 (3), pp. 375–379. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607110377797>

- [30] Rahman, S. (2018) "Mitochondrial diseases and status epilepticus". *Epilepsia. Wiley Periodicals, Inc*, 59(S2), PP. 70–77. DOI: 10.1111/epi.14485
- [31] Rezaei, S.; Abdurahman, A.A.; Saghazadeh, A.; Badv, R.S.; Mahmoudi, M. (2019). "Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis". *Nutr. Neurosci*, 22 (5), pp. 317–334. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1387721
- [32] Roehla, K., Falco-Walter, J., Ouyang, B., Balabanov, A. (2019). "Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life". *Epilepsy & Behavior*, 93, pp. 113-118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.010>
- [33] Sada, N.; Lee, S.; Katsu, T.; Inoue, T.; Otsuki, T. (2015). "Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy". *Science*, 347, pp. 1362–1367. DOI: 10.1126/science.aaa1299
- [34] Sharma, S.; Sankhyam, N.; Gulati, S.; Agarwala, A. (2013). "Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial". *Epilepsia*, 54 (3), pp. 481–486. DOI: 10.1111/epi.12069
- [35] Sharma, S.; Goel, S.; Jain, P.; Agarwala, A.; Aneja, S. (2016). "Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial". *Epilepsy Res*, 127, pp. 152–159. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.09.002
- [36] Shegelman, A., et al. (2021). "The psychiatric effects of ketogenic diet therapy on adults with chronic epilepsy". *Epilepsy & Behavior*, 117, 107807. DOI: 9443/10.1016/j.yebeh.2021.107807
- [37] Sourbron, J.; Klinkenberg, S.; van Kuijk, S.M.J.; Lagae, L.; Lambrechts, D.; Braakman, H.M.H.; Majoie, M. (2020). "Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: Review and meta-analysis". *Child Nerv. Syst*, 36 (6), pp. 1099–1109. DOI: 10.1007/s00381-020-04578-7
- [38] Vaisleib, I.I., Buchhalter, J.R., Zupanc, M.L., (2004). "Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions". *Pediatric Neurology*, 31 (3), pp. 198–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.007>



- [39] Verrotti, A., Iapadre, G., Di Francesco, L., Zagaroli, L. y Farello, G. (2020). "Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far". *Nutrients*, 12(9), 2645, pp. 1-19. DOI: 10.3390/nu12092645
- [40] Viggiano, A.; Pilla, R.; Arnold, P.; Monda, M.; D'Agostino, D.; Coppola, G. (2015). "Anticonvulsant properties of an oral ketone ester in a pentylenetetrazole-model of seizure". *Brain Res.*, 1618, pp. 50–54. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.05.023
- [41] Waldbaum, S.; Patel, M. (2010). "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: A contributing link to acquired epilepsy?" *J. Bioenerg. Biomembr.*, 42, pp. 449–455. DOI: 10.1007/s10863-010-9320-9
- [42] Wijnen, B.F.M.; de Kinderen, R.J.A.; Lambrechts, D.A.J.E.; Postulart, D.; Aldenkamp, A.P.; Majoie, M.H.J.M.; Evers, S.M.A.A. (2017) "Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy". *Epilepsy Res*, 132, pp. 91–99. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2017.03.002
- [43] Ye, F., Li, X.J., Jiang, W.L., Sun, H.B., Liu, J. (2015). "Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: A Meta-Analysis". *J Clin Neurol.*, 11(1), pp. 26-31. DOI: <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.1.26>
- [44] Zarnowska, I.M. (2020). "Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned". *Nutrients*, 12(9), 2616, pp. 1-23. DOI: 10.3390/nu12092616



## ANEXO I:

### RELACIÓN DE ABREVIATURAS:

**ACA:** acetoacetato

**ADP:** adenosín difosfato

**AED:** fármacos antiepilépticos

**ASM:** medicamentos anticonvulsivos

**ATP:** adenosín trifosfato

**BHB:**  $\beta$ -hidroxibutirato

**CI/CII/CIII/CIV/CV:** complejos I, II, III, IV y V

**CoA:** coenzima A

**Cyt c:** citocromo c

**DNA:** ácido desoxirribonucleico

**DRE:** epilepsia farmacorresistente

**ETC:** cadena de transporte de electrones

**FFA:** ácidos grasos libres

**GLUT1-DS:** síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1

**IF:** ayuno intermitente

**KB:** cuerpos cetónicos

**KD:** dieta cetogénica

**LGIT:** tratamiento de bajo índice glucémico

**MAD:** dieta Atkins modificada

**MCT:** dieta de aceite de triglicéridos de cadena media

**mKD:** dieta cetogénica modificada

**mtDNA:** DNA mitocondrial

**OXPHOS:** Sistema de fosforilación oxidativa

**Q:** coenzima Q

**QALYs:** años de vida ajustados por calidad

**RCTs:** Ensayos de control aleatorios

**RNA:** ácido ribonucleico

**ROS:** especies de oxígeno reactivas

**rRNA:** RNA ribosómico

**SFR:** frecuencia de las crisis

**TCA:** ciclo del ácido tricarboxílico